UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 69

CONTRIBUTION A L'ETUDE d'une forme chimique nouvelle de la Théophylline LE THEOPHYLLINETHANOATE DE PIPERAZINE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

Claude GALIAY

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

MEMBRES DU JURY.... MM. MERIEL, *Président.*
MOREL
DARNAUD } *Assesseurs*
COLOMBIÈS
BAZEX, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2
1951

GALIAY (Claude).

Contribution à l'étude d'une forme chimique nouvelle de la Théophylline : Le Théophylline-thanoate de Piperazine.

Toulouse, 1951, Imprim. Toulousaine, in-8°, 48 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 69.

GALIAY (Claude).

Contribution à l'étude d'une forme chimique nouvelle de la Théophylline : Le Théophylline-thanoate de Piperazine.

Toulouse, 1951, Imprim. Toulousaine, in-8°, 48 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 69.

GALIAY (Claude).

Contribution à l'étude d'une forme chimique nouvelle de la Théophylline : Le Théophylline-thanoate de Piperazine.

Toulouse, 1951, Imprim. Toulousaine, in-8°, 48 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 69.

GALIAY (Claude).

Contribution à l'étude d'une forme chimique nouvelle de la Théophylline : Le Théophylline-thanoate de Piperazine.

Toulouse, 1951, Imprim. Toulousaine, in-8°, 48 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 69.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549605_0051

CONTRIBUTION A L'ETUDE
d'une forme chimique nouvelle
de la Théophylline
LE THEOPHYLLINETHANOATE
DE PIPERAZINE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	LEFEBVRE
Assesseur		BRUSTIER
Doyens honoraires		GORSE, CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL — MM. MERIEL — MM. RIBAUT
LAFFORGUE — VALLOIS — SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER
Clinique médicale		TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale		GUILHEM
Physiologie		SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer		DUCUING
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE
Anatomie		LAZORTHES
Histoire naturelle		DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.)
Pharmacie		CAUJOLLE
Pathol. interne et clinique des maladies de la tuberculose		MOREL
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.)
Matière médicale		VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MERIEL
Anatomie pathologique		FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie		CALVET
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Chimie biologique		VALDIGUIE
Médecine légale et du travail		PLANQUES
Histologie et embryologie		BROUSSY
Médecine sociale		BOUNHOURE
Thérapeutique		GADRAT
Pathologie chirurgicale		GRIMOUD
Stomatologie		CADENAT
Professeur à titre personnel		BAISSET

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M.	COULOUMA

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	POULHÈS
Histologie		BIMES
Sciences Naturelles		BOUISSET
Bactériologie	Mme	ENJALBERT
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI
Physique Médicale		AUVERGNAT
Pharmacie		COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique		BLANC
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE, BAUDOT.		MM.	RIEUNAU
		Chirurgie		DIEULAFE
				DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie			MM.	DEODATI
Physique Médicale				MARQUÈS
Obstétrique				PONTONNIER
O. R. L.				CLAUX
Urologie				LHEZ

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM
Chimie patholcgique		VALDIGUIÉ
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale		BLANC
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie		BAZEX
Législation pharmaceutique		BOUISSET
Tuberculose		MOREL
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.)
Parasitologie		BAUDOT
Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC
Hydrologie et Géologie		ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS
Pharmacodynamie médécine		BAISSET
Pharmacodynamie pharmacie		CAUJOLLE
Hygiène		LAPORTE
Urologie		LHEZ
Ophtalmologie		DEODATI
Neuro-Chirurgie		LAZORTHES
Mycologie		MORQUER
Psychiatrie		GAYRAL
Physiologie		COLOMBIÈS
Histologie		PLANEL
Secrétaire de la Faculté	M.	ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 69

CONTRIBUTION A L'ETUDE d'une forme chimique nouvelle de la Théophylline LE THEOPHYLLINETHANOATE DE PIPERAZINE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

Claude GALIAY

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

MEMBRES DU JURY.... MM. MERIEL, *Président.*
MOREL
DARNAUD
COLOMBIÈS
Assesseurs
BAZEX, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2
1951

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE, A MA MERE

A MA FEMME

A MA SŒUR

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL,
Professeur à la Faculté de Médecine,
Médecin des Hôpitaux,
Membre de la Société Française de Cardiologie,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MOREL,
Professeur de Pathologie interne
et de Clinique des maladies de la Tuberculose,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Respectueux remerciements pour l'honneur qu'il nous fait d'être parmi nos juges.

Monsieur le Professeur DARNAUD,
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

Nous le remercions respectueusement d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Monsieur le Docteur COLOMBIES
Chargé de Cours à la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur.

Avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

Monsieur le Docteur BAZEX
Chargé de Cours à la Faculté de Médecine.

Hommages respectueux,

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES
DE TOULOUSE ET DE LYON

A MES CHEFS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

Introduction

La théophylline est un élément thérapeutique d'action nettement définie. L'accord est maintenant fait dans les diverses littératures médicales sur ce que le clinicien peut lui demander. Dans un esprit progressif, la molécule théophylline est maintenant présentée sous des formes différentes, l'une d'elles, constituée par un sel organique de l'acide théophylline éthanoïque, nous est apparue de conception originale, et nous avons voulu vérifier la réalité de sa valeur thérapeutique.

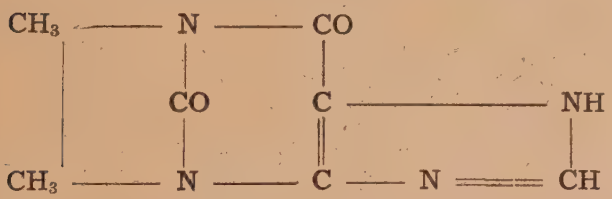
Nous l'avons utilisée en clinique hospitalière sous forme d'un sel de diéthylènediamine ou pipérazine : Le théophyllinéthanoate de pipérazine (en abrégé : T.E.P.)

Nous adopterons le plan suivant :

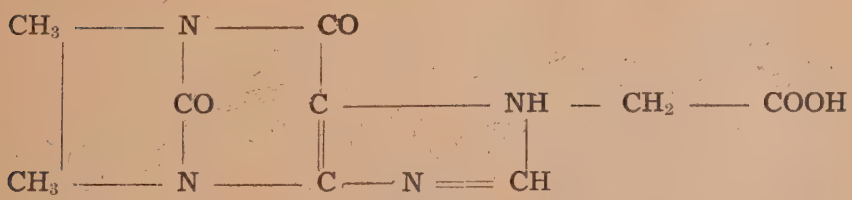
1) *Etude Chimique ;*
2) *Etude Pharmacologique ;*
3) *Etude Pharmacodynamique ;*
4) *Etude Clinique ;*
5) *Conclusion.*

Chimie du T. E. P.

La théophylline est une xanthine diméthylée en 1 et 3. Elle répond à la formule suivante :

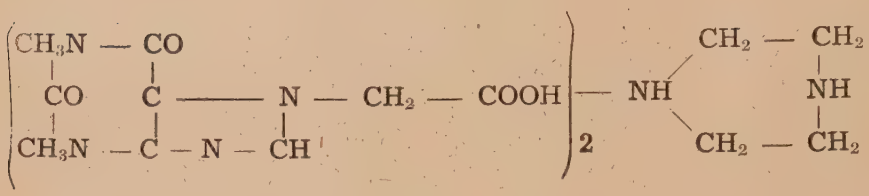


L'acide théophyllinéthanoïque, réalisé par Baisse en France, est constitué par fixation d'un reste d'acide éthanoïque sur le NH en 7; sa formule est donc :



Sous cette forme, le corps ne présentait pas la souplesse d'utilisation souhaitable, c'est donc le

sel de diéthylènediamine de cet acide que nous avons utilisé; sa formule est :



Une communication faite à la Société Chimique de France (Baisse) nous apprend que le T. E. P. est un sel chimiquement défini, très fortement soluble dans l'eau Sa solution aqueuse est à pH 7, c'est-à-dire neutre. Ces deux points ont attiré notre attention ; ils ont une valeur pratique considérable. Ils permettent en effet, d'utiliser la théophylline sans aucun solvant interposé; on sait en effet, que la théophylline est insoluble dans l'eau et les liquides de l'organisme.

Étude Pharmacologique du T. E. P.

Toxicité

La toxicité comparée du T. E. P. et de la théophylline pure a été déterminée sur le cobaye de la façon la plus rigoureuse. Quatre doses de chacun des produits ont té administrés par la voie intrapéritonéale à des lots, aussi homogènes que possible, chacun de 20 cobayes. Les doses de chacun des deux produits ont été choisies de telle façon que :

1° la plus faible ne tue aucun des animaux intoxiqués et la plus forte les tue tous.

2° l'écart entre chacune des doses soit le même. La mortalité a été constatée après 24 heures.

Voici les résultats de ces expériences :

T. E. P

Dose injectée	Survivants	Morts	Mortalité %
0,50 g. par kg.....	20	0	0 %
1 g. » »	18	2	10 %
1,50 g. » »	2	18	90 %
2 g. » »	0	20	100 %

Théophylline

0,100 g. par Kg.....	20	0	0 %
0,150 g. » »	18	2	10 %
0,200 g. » »	4	16	80 %
0,250 g. » »	0	20	100 %

Ces résultats expérimentaux ont permis de fixer d'une part, la dose mortelle : 50 % (dose tuant théoriquement la moitié des animaux intoxiqués) par la méthode de l'interpolation graphique, d'autre part la dose mortelle moyenne, calculée d'après la formule de Kärber.

Pour la première méthode, point n'est besoin d'explication.

Pour la seconde, rappelons que la formule de Kärber s'exprime ainsi :

$$(^{\alpha}M) = Dm - \frac{\Sigma\,(z.d)}{m}$$

dans laquelle ($^{\alpha}M$) représente la dose moyenne, Dm la dose à laquelle succombent tous les animaux tués par deux doses consécutives, *d* la différence entre deux doses consécutives, enfin *m* le nombre d'animaux de chaque groupe.

T. E. P.

Dose injectée	Morts	z	d	z.d.
500 mg./Kg.	0			
1.000 mg./Kg.	2	1	500	500
1.500 mg./Kg.	18	10	500	5.000
2.000 mg./Kg.	20	19	500	9.500

$$(^{\alpha}M) = 2000 - \frac{15.000}{20} = 1.250 \text{ mg. ;}$$

Théophylline

Dose injectée	Morts	z	d	z.d
100 mg./Kg.	0			
150 mg./Kg. ...	2	1	50	50
200 mg./Kg.	16	9	50	450
250 mg./Kg.	20	18	50	900

$$(^{\alpha}M) = \frac{1.400}{20} = 180 \text{ mg.}$$

La dose mortelle 50 % s'est trouvée ainsi de 0,175 g./G. pour la théophylline pure et de 1,25 g. pour le T. E. P. Celui-ci se révèle donc ainsi 7,14 fois moins toxique que la théophylline.

La dose moyenne s'est trouvée de 0,180 g. pour la théophylline et de 1,250 g. pour le T. E. P. Ce dernier apparaît donc comme 6,94 fois moins toxique que la théophylline.

On peut donc admettre, en faisant état de ces deux méthodes d'interprétation de la toxicité, que le T.E.P. est 7 fois moins toxique que la théophylline.

Action Pharmacodynamique du T. E. P.

La théophylline montre expérimentalement, les propriétés pharmacodynamiques suivantes :

Diurétique, eupnéique (elle fait cesser la dyspnée du type Cheyne-Stokes) et pneumo-dilatatrice ; stimulante de la contractilité cardiaque, et vaso-dilatatrice des coronaires.

Avant d'en faire l'application clinique, il convenait d'établir l'action expérimentale de ce corps nouveau. L'étude en a été faite au Laboratoire Expérimental de la Clinique Médicale de la Pitié (Pr. Lian), au Laboratoire de Pathologie Générale de Liège (Dr Charlier), à l'Institut de Pharmacotechnie et de Pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Paris (Pr. Valette).

Les résultats sont les suivants :

I. — Action diurétique

a) L'injection de T. E. P. à la dose de 2 mg./kg. par voie intraveineuse, augmente le volume du rein (fig. I).

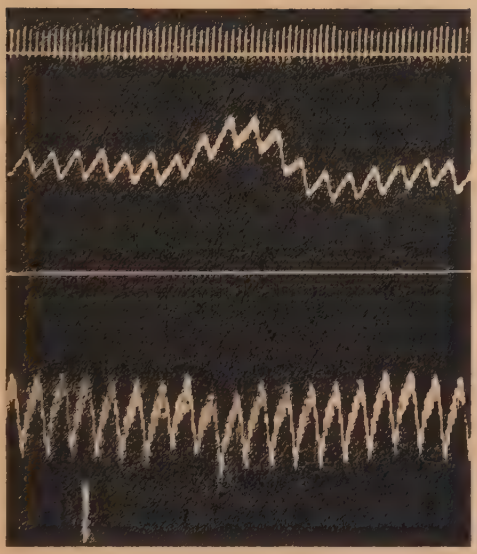


Fig. 1. — Chienne de 10 kg. anesthésiée au chloralose (section des deux pneumogastriques, respiration artificielle).

Injection de 20 mg. de T.E.P. dans la saphène — au trait.

b) Le T,E.P. agit comme diurétique direct.

Chez le chien anesthésié à la chloralosane. si la diurèse est enregistrée graphiquement en gouttes d'urine par unité de temps, on voit dès la première minute suivant l'injection intraveineuse de T. E. P. à la dose de 1 cg. par kg. la diurèse s'accroître de 50% et se maintenir augmentée pendant toute la durée de l'expérience.

On met en évidence d'une autre manière, les propriétés diurétiques puissantes du T. E P. ; si l'on injecte par voie intra-veineuse un diurétique

mercuriel, on atteint rapidement la dose provoquant des altératons rénales et après une phase courte de diurèse, l'installation d'une anurie, définitive si l'on n'intervient pas (Lazarus, Jhonstone, Muller).

Cette anurie mercurielle toxique disparaît sous l'influence des injections intra-veineuses de T. E. P. C'est ce que montrent les divers tracés de la figure 2 :

Détail des injections et horaires :

Heure	Gtes durine par minute
10. 52	9
10. 53	9
10. 53. 45 Diurétique mercuriel 1/2 cc.	
10. 54	9
10. 55	9
10. 55. 30 Diurétique mercuriel 1/2 cc.	
10. 56	17
10. 57 Diurétique mercuriel 1 cc.	
10. 58	13
10. 59	3
11. 00	3
11 00. 45 T.E.P. 1/Cg. /Kg..	
11. 01	2
11. 01. 45 T.E.P. 1/Cg. /Kg..	
11. 02	1
11. 03	3
11. 03. 15 T.E.P. 3 cg. /Kg.	

Heure	Gtes d'urine par minute
11. 04	0
11. 05 T.E.P. 3 cg./Kg.	1
11. 06	2
11. 07	1
11. 08	0
11. 09	1
11. 09 30 T.E.P. 2 cg./Kg.	
11. 10	4
11. 11	1
T. E. P. 3 cg./Kg.	
11. 12	0
11. 13	18
11. 14	16
11. 15	7
11. 16	6
11. 17	5
11. 18	5
11. 19	7
11. 20	9
11. 21	9
11. 22	9
11. 28	18
11. 34	24

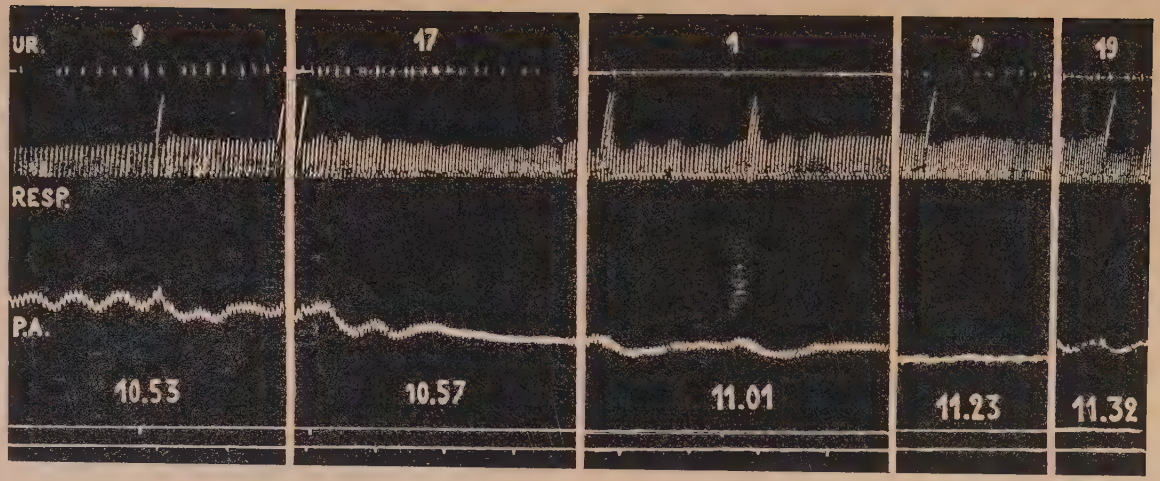


Fig. 2. — Chien de 10 kg. anesthésié à la chloralosane.

De haut en bas : diurèse (gouttes d'urine par minute), respiration, pression artérielle fémorale, indication de l'horaire de l'expérience, zéro de pression, temps en 30 secondes.

Pour résumer : la diurèse, normalement de 9 gouttes d'urine par minute (Fig. 2, tracé I), augmente transitoirement après injection de diurétique mercuriel (tracé 2), pour devenir très vite pratiquement nulle (tracé 3), et persister ainsi chez les animaux témoins.

Mais si des doses suffisantes de T. E. P. sont alors injectées, on voit sur les animaux traités, l'anurie se lever progressivement et réapparaître rapidement une diurèse abondante : croissante de minute en minute, elle atteint tout d'abord les valeurs de départ (tracé 4), puis quelques minutes après, le double de ces valeurs (tracé 5), et enfin près du triple, environ 20 minutes après la dernière injection de T. E. P. A partir de ce moment, et malgré la dose toxique de diurétique organique mercuriel administré, la diurèse reste pratiquement triplée par rapport aux valeurs de départ, et cela durant encore deux heures d'observation.

L'étude diurétique expérimentale du T. E. P. est ainsi excessivement démonstrative.

2. — Action eupneique et pneumodilatatrice

Charlier et Philippot ont recherché si le T. E. P. possédait une action pneumo-dilatatrice comparable à celle de la théophylline. Ils ont utilisé la technique de pneumographie volumétrique mise au point par l'un d'eux.

Leurs conclusions sont les suivantes :

Le T. E. P. aérolisé à partir de la solution à 10 %, engendre une nette pneumo-dilatation : l'augmentation du volume pulmonaire atteignant

en moyenne 350 cc. C'est ce que montre la figure 3.

Ils ont établi que le T. E. P. en aérosols, modifie l'état de dyspnée expérimentale créée chez l'homme sain par l'inhalation d'aérosols de Carbaminocholine.

Fig. 3. — Pneumographie volumétrique.

Sujet sain. Sur l'échelle latérale chaque écart entre deux graduations représente 250 cc. de volume pulmonaire.

A la flèche : aérosols de T. E. P. à 10 % : pneumodilatation dont l'importance moyenne atteint 250 cc.

Temps exprimé en secondes (intervalle = 10 secondes).

La figure 4 rend compte des phénomènes observés.

On enregistre la fréquence respiratoire du sujet par pneumographie thoracique. Après un repos préliminaire, la respiration normale est enregistrée (tracé 1). Le sujet prend alors 10 inspirations profondes d'aérosols issus d'une solution à 0,5 % de

carbaminocholine; aussitôt, le tracé respiratoire (tracé 2) reflète l'état de dyspnée qui s'exacerbe de plus en plus. Après 5 minutes de cet état, le sujet prend 5 inspirations aussi profondes que possible d'aérosols de T. E. P. : l'état de dyspnée cède aussitôt et fait place à une pneumodilatation importante (tracé 3) mais petit à petit (fin du tracé 3), l'action pneumo-constrictrice de la cho-

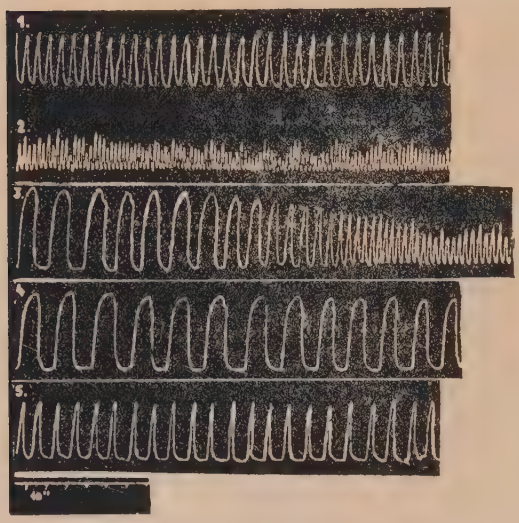


Fig. 4.

Tracé 1. — Normal.

Tracé 2. — Aérosols de Carbaminocholine.

Tracé 3. — Aérosols de T. E. P.

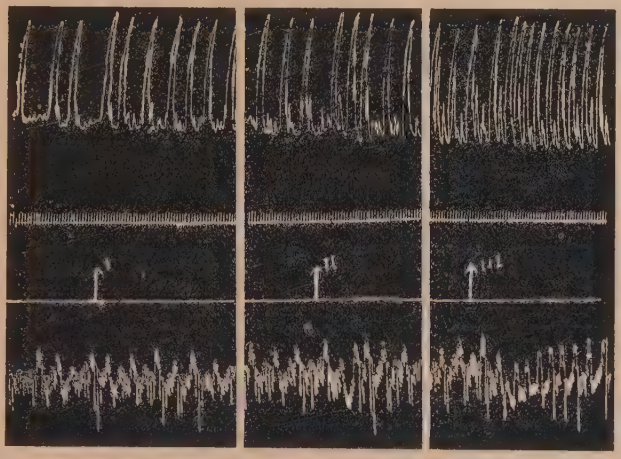
Tracé 4. — Disparition de la dyspnée.

Tracé 5. — Tracé respiratoire

line reprend le dessus. Si le sujet prend 5 inspirations supplémentaires d'aérosols de T. E. P., près de 18 minutes après l'inhalation des aérosols constricteurs, la dyspnée disparaît définitivement pour faire place (tracé 4) à une pneumodilatation durable. Le tracé respiratoire (tracé 5) enregistré plus de 45 minutes après l'administration d'aérosols constricteurs et près de 33 minutes après les 5 premières inspirations de T. E. P. montre que la respiration du sujet reste encore, après ce temps, bénéficiaire par rapport à la normale.

Le T. E. P. possède donc chez l'homme sain non seulement une action pneumo-dilatatrice comparable à celle de la théophylline, mais elle fait encore disparaître la dyspnée expérimentale provoquée chez l'homme sain par l'inhalation d'aérosols de carbaminocholine.

Les expérience de Raymond Hamet ont montré directement que le T. E. P. stimule fortement la



F.g. 5. — Chienne de 14 kg. anesthésiée au chloralose. Injection dans la saphène, au 1° trait de 28 mg.; au 2° trait de 56 mg.; au 3° trait de 140 mg. de T. E. P.

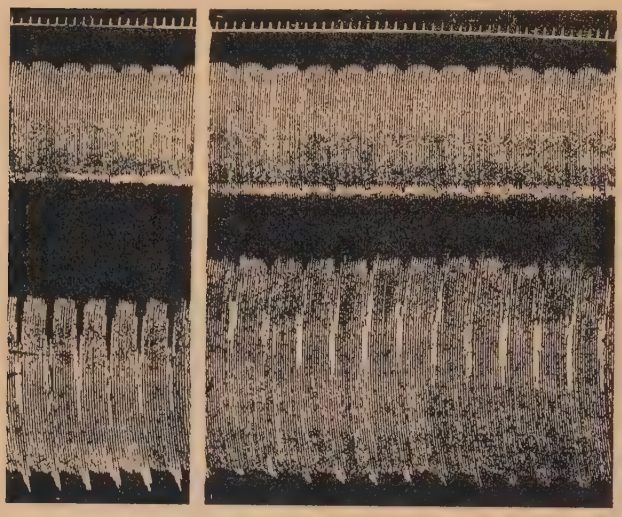
respiration, ce qui se traduit dans le graphique de la figure 5, par l'accélération manifeste des mouvements respiratoires et le renforcement net de leur amplitude.

A noter que l'influence du T. E. P. sur la respiration s'observe très nettement sur la fig. 2, où l'on voit l'amplitude et la fréquence respiratoire amplifiées de façon progressive. En particulier les

injections de T. E. P. à 11.01 h. excitent très fortement la respiration.

3. — Action cardiaque

L'enregistrement in situ des contractions de l'oreillette et du ventricule rend manifeste le renforcement et l'accélération de ces contractions sous



De haut en bas :
Temps par seconde.

Mécanogramme auriculaire.

Mécanogramme ventriculaire.

Fig. 6. — Chien de 12 kg. anesthésié au chloralose (section des deux pneumogastriques. Respiration artificielle).
A gauche : avant l'injection de T. E. P.
A droite : 5 minutes après l'injection intra-veineuse de 60 mg. de T. E. P.

l'influence du T. E. P. Ces deux effets ne se manifestent d'ordinaire que quelques minutes après l'injection intra-veineuse du produit. Renforcement et augmentation de fréquence des contractions s'effectuent très progressivement mais persistent pendant longtemps.

La figure 6 montre le mécanogramme de l'oreillette et du ventricule avant l'injection de 5 mg. de T. E. P. par kilog. et 5 minutes après cette injection.

La figure 7 révèle qu'après injection intra-veineuse de 10 mg. de T.E.P. par kg., l'effet cardio-

On voit de haut en bas :
Temps par seconde.

Mécanogramme auriculaire.

Mécanogramme ventriculaire.

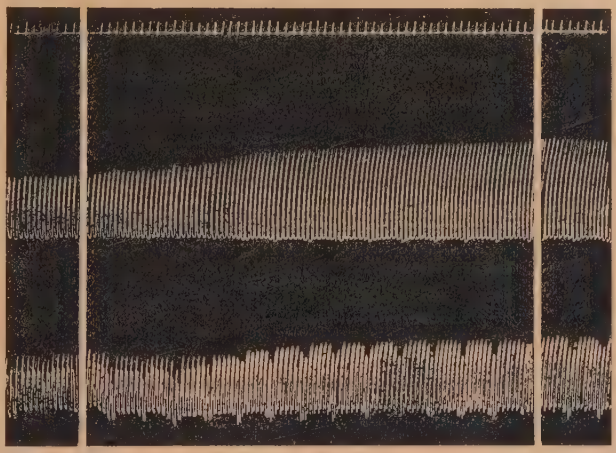


Fig. 7. — Chien de 8 kg. anesthésié au chloralose, section des pneumogastriques. Respiration artificielle.
1° tracé : avant l'injection.
2° tracé : au début du tracé, injection I. V. de 80 mg. T. E. P.
3° tracé : l'action toni-cardiaque persiste après 80 minutes.

stimulant s'est manifesté assez rapidement, mais toujours de façon progressive.

4. — ACTION VASO-DILATATRICE CORONARIENNE

L'action vaso-dilatatrice coronarienne est très nette pour le T.E.P., comme le montre bien le tracé ci-joint (fig. 8), dû au travail de l'Institut de Pharmacotechnie et de Pharmacodynamie (Professeur Valette).

Fig. 8. — Action vaso-dilatatrice coronarienne caractérisée par une augmentation importante du débit coronarien avec action toni-cardiaque parallèle.

Notre Expérimentation clinique

Voici, après ces données expérimentales, un certain nombre d'observations recueillies par nos soins dans divers services hospitaliers; elles ont trait à différents malades chez lesquels le T. E. P. a été appliqué sous une forme pharmaceutique quelconque : injections intra-veineuses ou intra-musculaires; comprimés; suppositoires; et en aérosols.

OBSERVATION 1

M. B... Jean, 63 ans, coiffeur.

Entré dans le service pour insuffisance cardiaque.

Antécédents :

— héréditaires : mère diabétique;

— personnels : pas de R.A.A.

En 1920, crises douloureuses rétro-sternales soulagées par la trinitrine.

Vers 1935, apparition d'œdème aux membres inférieurs mais cédant au repos.

En 1946, le malade doit s'aliter après une une crise d'œdème aigu du poumon.

A cette époque, on constate un syndrome d'insuffisance ventriculaire gauche, avec dyspnée et douleurs rétro-sternales surve-

nant par crises et cédant souvent mais pas toujours à la trinitrine.

De plus, diabétique (0,50 gr. à 1,25 gr. de glucose par litre d'urine).

A la suite d'une nouvelle crise d'œdème aigu du poumon, le malade entre dans le service le 11 décembre 1950.

Il présente une insuffisance cardiaque globale, avec une dyspnée permanente et crises paroxystiques douloureuses la nuit.

— Gros foie; œdème des membres inférieurs;
— Submatité des bases pulmonaires et petits râles fins.
— Les bruits du cœur sont assourdis; pouls 83; TA 19-12.

Radiographie : Gros cœur, généralement augmenté de volume. Aorte déroulée.

Urée sanguine : 0,38
Glycémie : 1,75 gr.
Urines : albumine = 0
: sucre = +
Diurèse : inférieure à 1 litre.

27 mars 1951. — Le malade qui, depuis plus de trois mois est soumis à divers traitements : ouabaïne, inophyline, digilanide, est mis à partir du 27 mars à la cédilanide (pendant 4 jours) et en même temps, il reçoit une piqûre de T.E.P. intraveineuse (une par jour durant 8 jours).

Dès le début de ce nouveau traitement, la diurèse qui était d'environ 1.400 cc. monte en clocher à 3 litres, pour se maintenir pendant une douzaine de jours aux environs de 2 litres.

En même temps que l'on note la disparition des crises nocturnes, et la régression des œdèmes, la

dyspnée d'effort s'améliore et la tension artérielle du malade passe de 18-10 à 14-8.

Le 15 avril 1951. — Les crises nocturnes et la dyspnée recommençant, le malade est mis pendant 8 jours, aux suppositoires d'inophylline : la diurèse est maintenue aux alentours de 1.500 cc., les crises diminuent d'intensité, mais persistent toujours. Le malade est obligé de prendre de la trinitrine.

Le 22 avril 1951. — Le malade est alors mis uniquement au T. E. P. : 2 suppositoires par jour (1 le matin, 1 le soir) pour une cure de 20 jours.

La diurèse remonte à 2.000 cc. pour s'y maintenir. Rapidement la dyspnée d'effort s'améliore, les crises paroxystiques nocturnes disparaissent et les malade cesse tout emploi de trinitrine.

Le 12 mai 1951. — A la fin de la cure, on note la disparition des œdèmes, de la dyspnée et une tension à 16-7.

Les injections intra-veineuses n'ont donné lieu à aucune réaction de la part du malade et les suppositoires ont été très bien supportés.

OBSERVATION N° 2

Mme L... Léonie (56 ans), foraine.

Entrée dans le service pour insuffisance ventriculaire gauche. Cette malade est hospitalisée depuis plusieurs mois dans le service où elle est entrée pour dyspnée nocturne à forme paroxystique, palpitations.

Antécédents :

3 fausses couches de 6 mois environ.

Pas d'enfants vivants.

A présenté en 1949 deux crises d'œdème aigu du poumon et une troisième en 1950.

B. W. = +++

Cette malade se présente à nous comme une aortite syphilitique compliquée d'I. V. G. (Hodgson).

Signes fonctionnels : algies précordiales, dyspnée à accès nocturnes.

Signes physiques : appareil cardio-vasculaire : aorte qui bat à la fourchette sternale.

Double souffle de la base. Bruits de galop. T. A. = 19-5.

Traitement :

10 jours à une injection intra-veineuse de T. E. P. (bien tolérée par la malade).

Cette thérapeutique amène une légère amélioration de la diurèse qui passe de 1.200 cc. à 1.600 cc., et provoque une nette régression des signes fonctionnels : dyspnée et douleurs précordiales.

OBSERVATION N° 3

Mme V..., 71 ans.

Entrée dans le service pour dyspnée avec crises paroxystiques, le 11 mai 1951.

Antécédents :

Typhoïde.

Hypertension (22-10).

C'est une asystolique qui présente, des œdèmes, congestions des bases plumonaires.

Assourdissement des bruits du cœur; pouls 88, T. A. = 18-6.

Oligurie ; albumine = 0,80.

Culot : cylindres granuleux.

Traitement :

Du 12 au 16 mai, la malade est mise à la digitaline (10 gouttes) et à l'inophylline (1 suppositoire.

La diurèse monte à 1 litre, et la dyspnée s'améliore, mais les crises persistent.

Puis à partir du 17 mai, la malade est soumise à un traitement mixte : 1 injection intraveineuse d'Ouabaïne, et 1 intraveineuse de T. E. P. par jour.

Résultat : la diurèse augmente de nouveau et se fixe entre 1.500 et 2.000 cc.

La dyspnée est nettement améliorée, et on note la disparition des crises paroxystiques et la régression des œdèmes.

La T. A. est 17-7.

Très bonne tolérance des injections intra-veineuses, qui ne donnent lieu à aucune réaction de la part de la malade.

OBSERVATION N° 4

Mme S..., 68 ans.

Malade entrée dans le service à l'occasion d'une poussée congestive sur un poumon cardiaque.

A l'examen on note :

Etat général médiocre, dyspnée permanente, œdèmes.

Température à 38°-38°5.

Congestion des bases pulmonaires avec léger épanchement pleural du côté droit.

Pouls 90; T. A. = 16-10. Bruits cardiaques assourdis.

Diurèse : 500 cc. à 600 cc. par jour;

Albuminurie : 0,25 g.

Traitement :

5 jours au T. E. P. seul (une injection intra-veineuse par jour bien tolérée par la malade) améliorent la dyspnée et font remonter la diurèse vers 1.000 cc.

— Antibiotiques.

Puis traitement mixte : T. E. P. + Ouabaïne.

La diurèse passe à 1.200 cc. et les œdèmes régressent complètement.

OBSERVATION 5

M. B... Ernest, 83 ans.

Asthmatique cardiaque.

Antécédents :

Rien à signaler, si ce n'est une congestion pulmonaire vers 20 ans.

Signes fonctionnels : dyspnée, d'abord de décubitus et d'effort, puis qui devient permanente.

Signes physiques : Bon état général. Apyrétique.

— Appareil pulmonaire : submatité des bases avec présence de râles fins.

— Appareil cardio-vasculaire : Pas de modification des bruits du cœur.

Pouls 80, T. A. = 19-11.

Léger œdème malléolaire.

Urines : Environ 1 litre par jour.

Sucre : 0.

Albumine : 0.

Traitement :

2 comprimés de T.E.P. à midi.

1 suppositoire de T. E. P. le soir, pendant 8 jours.

Dès le deuxième jour, les phénomènes dyspnéiques cèdent, et la quantité d'urine passe de 1.000

cc. à 1.500 et 2.000 cc. Régression des signes cliniques pulmonaires et de l'œdème malléolaire.

Après le huitième jour, une cure d'entretien de 3 comprimés de T. E. P. par jour est prescrite pendant 10 jours.

Aucune intolérance stomacale.

OBSERVATION N° 6

M. M... Ismaël, 17 ans.

Entré dans le service pour hématuries, phénomènes passagers de cystite, dyspnée.

30 octobre 1950.

A l'examen on note :

Submatité des bases pulmonaires avec râles fins.

Pas d'œdèmes.

Tension artérielle : 15-10,5.

Diurèse entre 2.000 cc. et 2.250 cc. Hématuries.

Du 1er au 25 novembre, le malade reçoit une injection intramusculaire de T. E. P. à 0,50 par jour. Injections indolores très bien supportées par le malade. Disparition de la dyspnée. La diurèse monte immédiatement à 3.000 cc. par jour, puis après un clocher à 3.500 cc., elle se stabilise à 3 litres, pendant toute la durée du traitement (jusqu'au 25 novembre).

T. A. = 15 — 10,5 le 30 octobre.
14,5 — 9,5 le 9 novembre.
14 — 9 le 20 novembre.

Par la suite la diurèse se maintiendra entre 2.500 et 3.000 cc. tout le mois suivant.

OBSERVATION N° 7

M. G... Justin, 44 ans, adjudant.

Malade atteint de kystes aériens gauches, et présentant des crises asthmatiformes.

Antécédents :

Bronchite en 1936, et depuis cette époque crises d'asthme.

En 1945, hospitalisé à Casablanca où l'on découvre un kyste aérien au poumon gauche.

En mai 1950, après un ictère, l'état respiratoire du malade s'aggrave, la dyspnée s'accentue et les crises d'asthme deviennent de plus en plus sérieuses.

Pas de thérapeutique efficace.

Examen :

Etat général déficient : 59 kilog. 1,68 m.

Apyrétique. Par d'œdèmes.

Signes fonctionnels : Dyspnée marquée à paroxysmes nocturnes. Toux; crachats adhérents au crachoir.

Signes physiques : Ronchus et sibilances dans les deux champs pulmonaires. Diminution du murmure vésiculaire au sommet gauche.

Bruits du cœur normaux. Pouls 82;

T. A. = 17 — 9.

Laboratoire :

Crachats : absence de B. K.

Hémogramme : G. R. : 4.388.000.
G. B. : 6.000.
Polyneutrophiles = 65 %.
Polyeosinophiles = 13%.
Polybasophiles = 0 %.
Lymphocytes = 16 %.
Monocytes = 4 %.

La radio montre un kyste aérien géant du sommet gauche et deux autres plus petits.

Traitement :

12 jours de traitement par autohémothérapie et iodaphylline ne donnent qu'une amélioration minime.

Le malade reçoit alors une injection intra-veineuse de 0,50 g. de T. E. P. par jour, qu'il tolère très bien. Ce traitement sera poursuivi pendant 24 jours consécutifs, et l'on assiste à la diminution progressive de la dyspnée, et à la cessation des crises d'asthme. De plus, on note une nette augmentation de la diurèse.

Lorsque le malade quitte le service, à l'issue du traitement, il est très amélioré au point de vue fonctionnel, disparition de la dyspnée d'effort et de la dyspnée nocturne, et cessation des crises.

OBSERVATION N° 8

M. M... Jean, 57 ans.

Présente de l'emphysème avec sclérose pulmonaire.

Antécédents :

Gazé (guerre 1914-1918).

Bronchite à répétition.

Signes fonctionnels : dyspnée d'effort, avec crises asthmatiformes.

Signes physiques : Thorax globuleux ;

Ampliation thoracique diminuée.

Respiration un peu soufflante avec quelques sibilances et râles muqueux.

Signes radiologiques : hyperclarté des champs pulmonaires avec accentuation des tractus bronchovasculaires inférieurs.

Silhouette cardio-aortique sensiblement normale.

Traitement :

Une séance journalière d'aérosols de T E. P. (3 cc. de la solution à 10 % pendant 15 minutes environ.

Ceci durant 10 jours.

Bon résultat : cessation des crises dyspnéiques. Nette amélioration fonctionnelle.

Bonne tolérance de l'aérosolthérapie. Aucune action irritante.

OBSERVATION N° 9

Soldat D..., 19 ans.

Entré au service pour crises d'asthme.

Antécédents :

Crises d'asthme depuis l'âge de 12 ans, survenant aux changements de température.

Deux cures au Mont Dore ont donné une amélioration.

Après avoir pris froid, nouvelle crise.

Examen :

Bon état général.

Dyspnéique.

Appareil pulmonaire : râles ronflants et sibilants dans les deux champs pulmonaires.

Appareil cardio-vasculaire : pouls 84.

T. A. = 14 — 8.

Rien à signaler par ailleurs.

Traitement :

10 séances d'aérosolthérapie par le T. E. P.

La dyspnée diminue dès la première séance, et disparaît totalement à la troisième.

Régression des signes pulmonaires.

Aucune action irritante des aérosols.

OBSERVATION N° 10

Soldat S..., 23 ans.

Entré dans le service pour crises d'asthme.

Antécédents :

Rougeole, oreillons.

Broncho-pneumonie et congestion pulmonaire vers 8 ans.

Abcès du poumon gauche à 19 ans, et depuis cette époque bronchite chronique avec dyspnée d'effort et crises asthmatiformes nocturnes.

De plus, cures à Capvern pour le foie.

Examen :

Bon état général.

Appareil pulmonaire : petits râles diffus dans les deux champs pulmonaires.

Appareil digestif : foie légèrement augmenté de volume et sensible à la palpation.

Point vésiculaire douloureux.

Appareil cardio-vasculaire :

Pouls 82 ; T. A. = 14 — 7.

Traitement :

10 séances d'aérosols.

On enregistre la disparition totale et progressive de la dyspnée.

L'aérosolthérapie est très bien tolérée par le malade.

Autres confirmations cliniques

Action diurétique.

OBSERVATION N° 11

M. G... Gabriel, 62 ans.

Défaillance cardiaque. Gros cœur, pas d'antécédents ni d'étiologie nette.

Arythmie complète; œdèmes volumineux.

Première cure digitalique : 80 gouttes. La diurèse reste en dessous de 1 litre. L'œdème et le poids ne sont pas modifiés.

Après l'arrêt de la digitale, traitement au T. E. P. par voie intraveineuse; 0,50 g. matin et soir, plus ouaba ne le matin durant 4 jours.

La diurèse monte à 1.800 cc. puis se maintient entre deux et trois litres, bien que l'ouabaïne ait été arrêtée. Perte de poids : 5 kgs.

Les injections intra-veineuses sont parfaitement tolérées et ne donnent lieu à aucune réaction ; aucun incident, aucune sensation de malaise.

OBSERVATION N° 12

M. Mau..., 56 ans.

Asystolie chez un coronarien présentant une artérite des membres inférieurs.

Œdèmes volumineux.

1° *Traitement :*

Aminophylline — Ouabaïne.

La diurèse reste aux environs de 1 litre.

2° *Traitement :*

Le T. E. P. est substitué à l'aminophylline au bout de 10 jours.

On fait une injection intra-veineuse de 0,50 g. le matin, et une intra-musculaire le soir.

La diurèse augmente et atteint 1.500 cc. à 2.000 cc.

Elle se maintient lorsque, l'ouabaïne étant supprimée, le malade ne reçoit uniquement qu'une injection de T. E. P. intra-veineuse de 0,50 g. par jour.

Tolérance : le malade a remarqué, bien qu'il n'en ait pas été prévenu, que les injections ont cessé d'être douloureuses lorsque l'on a remplacé l'aminophylline par le T. E. P.

Action sur le Cheyne-Stokes.

OBSERVATION N° 13

Hypertension artérielle actuellement 13,5 — 19.

Azotémie : 1,30 g.

Cheyne-Stokes.

Une injection de T. E. P. intra-veineuse de 0,50 g.

Résultat : disparition du cheyne-stokes.

OBSERVATION N° 14

Foyer pulmonaire base droite.

Arythmie complète. Œdème des membres inférieurs.

Cheyne-stokes.

Traitement :

Une injection intra-veineuse de 0,50 g. de T. E. P. provoque la disparition du Cheyne-stokes.

OBSERVATION N° 15

Hypertension artérielle : 18 — 13.
Souffle systolique de la pointe.
Azotémie : 1,80 g.
Cheyne-Stokes.

Traitement :

On fait une injection intra-veineuse de T. E. P., de 0,50 g.

La dyspnée de Cheyne-Stokes persiste.

Une injection intra-veineuse de 0,25 g. d'aminophylline ne donne aucun résultat.

Action dans l'Asthme cardiaque et bronchique et dans les Dyspnées.

OBSERVATION N° 16

M. Loh..., 61 ans.

Antécédents :

Pneumopathie chronique.
Souffle d'insuffisance tricuspidienne. Dyspnée.
Cyanose. Pas d'œdème.

Traitement :

Dès l'entrée, on fait des injections intra-veineuses de T. E. P. : 0,50 g. le matin, 0,50 g. le soir.

Amélioration immédiate de la dyspnée.

Cette amélioration est maintenue par un suppositoire de T. E .P. le soir.

Injections et suppositoires sont parfaitement tolérés, sans aucune observation de la part du malade.

OBSERVATION N° 17

Mme V. G...

Bruit de galop. Bloc type Wilson.

Ancienne malade déjà améliorée par une cure d'ouabaïne, lors d'un séjour précédent.

Rentrée de nouveau dans le service pour de la dyspnée.

Traitement :

T. E. P. intra-veineux.

Amélioration de la dyspnée, en particulier de la dyspnée nocturne.

A la fin de la cure de T. E. P., la dyspnée légère qui subsiste après l'effort, disparaît par une cure d'ouabaïne et d'un suppositoire de T.E.P. chaque jour.

Injections et suppositoires parfaitement tolérés ; en particulier 5 suppositoires ne provoquent pas de sensation de brûlure.

OBSERVATION N° 18

Souffle systolique de la pointe. Gibbosité.

Dyspnée. Œdème des membres inférieurs.

Traitement :

Les injections intra-veineuses de T. E. P. sont suivies de nausées et de sensation d'étouffement. Seule la digilanide amène une amélioration fonctionnelle,

OBSERVATION N° 19

Cardiopathie mitro-aortique rhumatismale.

Signes de bronchite localisés au champ pulmonaire droit.

Alternance électrique.

Les injections antérieures d'aminophylline n'avaient pu être continuées en raison de l'intensité des douleurs qu'elles provoquent.

Pendant la durée du traitement au T. E. P., pas de nouvelles crises douloureuses.

Insuffisances cardiaques.

OBSERVATION N° 22

Insuffisance cardiaque globale.

Hypertension artérielle.

Antécédents de néphrite.

Œdème volumineux.

Diurèse 500 à 600 cc.

Aucune action sur la diurèse de

Ouabaïne,
Digitaline,
T. E. P.,
Aminophylline,

essayés seuls ou associés.

Seuls les diurétiques mercuriels provoquent une diurèse abondante.

Seule l'ouabaïne en intra-veineuses a amélioré la dyspnée.

Noter que chez ce malade choqué, les injections intra-musculaires de T. E. P. ont été absolument indolores, et que les intra-veineuses n'ont provoqué aucune réaction.

Conclusions

Nous avons vérifié cliniquement l'action thérapeutique d'un composé chimique de la théophylline, nouveau venu dans la thérapeutique courante : le *Théophylline-Ethanoate de Pipérazine*.

Nous avons ainsi constaté une réaction favorable très nette de tous nos malades, sur deux points précis :

— l'action eupnéique : matérialisée notamment par l'abolition du rythme de Cheyne-Stokes dans deux cas.

— l'action diurétique : elle est aussi constante, bien qu'à des degrés différents. La réponse par une diurèse nette a été constatée entre autre, dans le traitement poursuivant les cures digitaliques et ouabaïniques.

Du point de vue tolérance : nous n'avons relevé aucune réaction, quelle que soit la voie d'administration : injections intra-musculaires, intra-veineuses; voie digestive, ou voie rectale.

Nous avons pu ansi appliquer durant des périodes de temps assez prolongées, la médication théophyllinique intensive sans inconvénients.

Le Président de la Thèse :
MERIEL

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
BRUSTIER.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 30 Juin 1951
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN

Bibliographie

ADAMS (G.-A.). — *Journ. Amer. Med. Ass.* 123, 1,113 1943.

ANREP (G.-V.) — *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 138, 118, 1928.

ASKANAZY (S.). — *Deutsch. Arch. Klin. Med.* 56, 206, 1926.

BAISSE (J.). — *Bull. Société Chimique de France.* Octobre 1949.

BARACH (A.-L.). — *M. clin. North America* 28 : 339 - 345, 1944.

BOYER (N.-H.). et GREEN (H.-P.). — *Amer. Heart Journ.*, 21, 199, 1941.

BOYER (W.-H.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 122, 306 - 309, 1943.

BRESNICK (E.), WOODARD (W.-K), SAGEMAN (C.-B.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 136, 6, 397, 1948.

BREUER (R.). — *Munch. Med. Wasch*, 49, 1.604, 1902.

BROWN (N.-G.) et RISEMAN (J.-E.-F.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 109, 256 - 258, 1937.

CHARLIER (R.) et PHILIPPOT. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 82, 239, 1950.

CHARLIER (R.). — *Acta Clinica Belgica* VI I, 1951.

COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. — *Journ. Amer. Med. Ass.* 97, 17, 1036, 1930.

COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY. — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 108, 2.203, 1937.

Dees (S.C.). — J. : *Allergy* xiv, 492 - 494, 1943.

Eggleston (G.-A.). — *Text Book of Medicine*, Philadelphia p. 1.154, 1943.

Evans (W.) et Hoyle (C.). — *Quat. J. Med.*, 2 : 311 - 338, 1933.

Focquet (J.). — *Bull. Soc. Thérap.* n° 5, pp. 99. 1937.

Facquet (J.). — *Revue Médicale Française*, janvier 1948.

Facquet (J.). — *Les Médications du Jour : la théophiline*, p. 121, Masson et Cie, 1949.

Fowler, Hurewitz et Smjth. — *Arch. of Int. Med.* Décembre 1935.

Gladstone et Goodman. — *Journ. Amer. Med. Ass.* 23 Déc. 1948.

Gold (H.), Kwit (N.-T.) et Otto (H.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 108, 2.173 - 2.179 1937.

Goodman et Gilman. — *The Pharm. Basis of Therapeutics, Macmillan C°*, 13 th. Edition 194[6], p. 275.

Goodman et Gilman. — *The Pharm. Basis of Therapeutics, Macmillan C°*, 13 th. Edition 1946, p. 281.

Greene (J.-A.), Paul (W.-D.) et Feller (A.-E.). — *Journ. Amer. Med. Ass.*, 109, 1.712-1.715, 1937.

Guggenheimer (H.). — *Ztschr. f. Kreislanfforsch* xxv : 98 - 109, 1933.

Heathcote (R.). — *Amer. Journ. Pharmacol.*, 16, 327, 1920-21.

Hermann (G.) et Aynes Worth (M.-J.-B.). — *Lab. et Clin. Med.* xxiii : 135 - 148, novembre 1937.

Jacquelin, Turiaf et Bourel. — *Soc. Med. Hôp. Paris*, 19 Nov. 1946, et *Paris Médical* 1°, Mars 1947.

Johnstone. — *Journ. Pharmacol. et Exp. Therap.*, 42, 107, 1931.

Langeron (L.), Paget (M.), Nolf (V.) et Duriez (J.). — *Presse Méd.* n° 7, p. 222, 1949.

Langeron (L.), Nolf (V.), Duriez (J.) et Michaux. — « Expérimentation clinique et biocohimique de la Théophylline Ethanoate de Diéthylènediamine ».

LAUBRY (Ch.), SOULIÉ (P.), LAUBRY (P.). — *Arch. Mal. Cœur et Vaisseaux.* Vol. 30, p. 5, mai 1937.
LAZARUS (P.) et BARLOW. — Lancet 127, 1928.
LEBEAU. — *Traité de Pharmacie chimique.* Ed. 1947, p. 3.900.
LE ROY, Fenne et GILBERT. — *Amer. Heart Journ.* 23, 637, 1942.
LIAN (C.), FACQUET (J.) et FRUMUSAN. — *Presse Médicale,* 8 juillet 1944.
LIAN (C.). — Rapport d'expertise sur l'Etaphylline demandé par la Commission Officielle des Essais.
LIAN (C.) et CHARLIER (R.). — *Semaine des Hôp. de Paris,* 35 ,Mai 1951.
MARAIS (O.-A.-S.) et MCMICHAEL (J.). — *Lancet II,* 1, 437 - 440, 1937.
MASTER (A.), JAFFE (H.-L.) et DACK (S.). — *Amer. Journ. Med. Sc.* 197 : 774 - 782, 1939.
MERRIL (G.-A.). — *J. Amer. Ass.* 123, 11, 15, Dec. 25, 1943.
MOKOTOFF (R.), KATZ (L.N.). — *Amer. Heart J.* 30, 215 - 230, 1945.
MOLLER (K.-O.). — *Arch. f. Exp. Pathol. und Pharmak.,* 148, 56, 67 et 81, 1930.
NATHANSON (M.-D.) et FITZGIBBON (J.-P.). — *Amer. Heart Journ.,* XVII, 691 - 700, 1939.
SMITH (F.M., MILLER (G.-M.) et GRABER (V.-C.). — *J. Clin. Investigations,* 2, 157, 1926.
SMITH (F.-M.), GRABER (V.-C.) et MULLER (G.-H.). — *J. Amer. Med. Ass.,* 2, 171, 1926.
SMITH (F.-M.). — *Journ. Amer. Med. Ass.* XCI, 1.274 - 1.277, 1928 (Art. 27).
SPERLIG (L.), WEISMAN (S.), et PAPERMASTER (R.). — *Surgery* XI, 600 - 604, Avril 1942.
THEOHARI (A.). — *Arch. Maladies Cœur et Vaisseaux,* 16, 481, 1923.
THUILLIER (J.). — *Sem. Méd. Hôp. Paris,* 14 Juin 1947.
VOGL (A.). — *Med. Klin.* XXVIII : 1.533 - 1.534, Octob. 28, 1932.

A.a. 102 Dép. lég. 3e trim. 1951

Imp. Toulousaine Vve Lion et Fils 2, rue Romiguières, Toulouse